

Om pandemisk influensa

*-med utgangspunkt i obduksjonsjournaler
fra Ullevål sykehus
under spanskesyken 1918-1920*

stud. med. Arne Løberg Sæter (kull høst-04)

*Veiledere: Else Marit Løberg og Jan Mæhlen
Patologisk anatomisk avd. OUS - Ullevål*

Influenza pandemics show a history of recurrence. In the 20th century, three influenza pandemics occurred. The swine flu is now a reality, the first pandemic of the 21st century. Among the influenza pandemics of the 20th century, the Spanish flu was the most lethal, and terrifying due to recurring waves and the fact that the lethality was highest among young and healthy adults. Information about historical pandemics is of great value, to be able to prepare for future pandemics. In this study we focus on two areas: An investigation of historical autopsy data from Ullevål hospital in Oslo from the period of the Spanish flu, as well as an investigation of available literature on several aspects of influenza pandemics. The data from Ullevål hospital verifies the results from earlier studies of the Spanish flu in Norway, regarding age distribution and the pattern of recurring waves. The intention of the literature investigation is both to compare the data from the Ullevål hospital with other studies of the Spanish flu, as well as to discuss the available information from historical influenza pandemics in general. We are focusing on lethality, on cause of death, on the properties of the influenza virus in general, on viral dynamics, on modeling pandemic spread, on intervention strategies etc. The conclusion of the literature investigation is that available information is not sufficient to explain all properties of and differences between historical pandemics. All data about historical pandemics as well as the ongoing swine flu pandemic, could be valuable.

Historien viser at influensapandemier oppstår med omtrent 10-30 års mellomrom. Forskere og talsmenn for Verdens Helseorganisasjon (WHO) har i de senere årene gjentatte ganger påpekt at vi var på overtid med tanke på en ny pandemi. Selv om media har fokusert på fugleinfluensa, viste det seg at det ble svineinfluensa som utviklet seg til pandemi. Torsdag 11. juni i år erklærte WHO at svineinfluensaen (H1N1) nå var blitt en pandemi. "The world is moving into the early days of its first influenza pandemic in the 21st century" uttalte WHO's Margaret Chan.

Svineinfluensa - vurdering av alvorlighetsgraden av en pandemi i startfasen

Med en pandemi under utvikling, er en vurdering av hvilke mottiltak som skal settes i verk avhengig av hvor stor del av befolkningen man tror vil bli syke og hvor mange av de syke man tror vil utvikle livstruende sykdom. Av flere grunner er det vanskelig å estimere dødelighet (letalitet eller case fatality ratio) på et tidlig stadium av en pandemi.

For det første vil bestemmelse av antall sykdomstilfeller være vanskelig fordi pasienter med vage eller kortvarige symptomer ikke søker hjelp og derfor ikke kommer inn i statistikken. Dessuten vil sykehusene av kapasitetshensyn etter hvert kunne bli nødt til å prioritere de alvorligste tilfellene. Dette betyr at antall sykdomstilfeller (cases) blir feilaktig lavt. Dermed vil man overestimere letaliteten (case fatality ratioen).

En annen viktig feilkilde vil være sykdommens varighet før døden inntreffer. Hvis det går lang tid mellom symptomstart og død, vil en case fatality ratio kunne gi et galt bilde særlig i starten av epidemien.

Variasjonen i rapportert dødelighet mellom ulike land kan altså skyldes feilkilder, mer enn reelle regionale forskjeller. Tallene til nå viser en letalitet fra 0.1 til 0.5 %, som er i øvre området av hva man finner ved en normal sesonginfluensa [26]. Mer uvanlig er det at mange av de registrerte tilfellene er hos barn eller yngre voksne, med en overraskende høy dødelighet spesielt hos yngre voksne [26]. Det er også påfallende at denne epidemien opptrer utenfor den normale influensasesongen.

Svineinfluensa og fugleinfluensa vs sesonginfluensa og pandemisk influensa.

Om influensavirus

Hvert år rammer sesonginfluensa 5 – 20 % av befolkningen [25]. Viruset endrer seg noe fra år til år, men ikke mer enn at en del av befolkningen har en viss immunitet fra tidligere epidemier. Derved hindres spredningen og færre rammes. Likevel er det på verdensbasis hvert år flere hundre tusen som dør på i influensaepidemier. Det man frykter er at det skal utvikle seg et nytt influensavirus som befolkningen har liten eller ingen immunitet mot. Når virus fra fugl eller svin endrer egenskaper og blir smittsomme blant mennesker, er det stor sannsynlighet for at de fleste vil mangle immunitet.

Influenzavirus inngår i en større RNA-virusfamilie, som kalles orthomyxovirus ("de riktige slimvirus"). De kan deles inn i tre hovedgrupper, type A, B og C. Det er bare type A som forårsaker pandemier. Influenza A kategoriseres i subgrupper på grunnlag av de to virulensproteinene hemagglutinin (HA) og neuraminidase (NA) som begge sitter på overflaten av viruspartikkelen. HA binder seg til sialinsyre i glycoproteinene på luftveiepitelets cellemembraner og induserer fusjonering av virusmembranen og cellemembranen. HA er et viktig angrepspunkt for vaksiner. Det er 16 hovedtyper av HA (i.e. H1,H2,...,H16). NA er et enzym som spalter sialinsyre og dermed frigjør nydannede viruspartikler fra deres binding til celleoverflaten. Det er 9 hovedtyper av neuraminidase (i.e. N1,N2,...,N9). Tamiflu's antivirale evne skyldes hemming av NA men resistensutvikling skjer raskt. Et influensavirus har ett H-gen og ett N-gen (spanskesykeviruset var H1N1, Asiasyken var H2N2 og fugleinfluenzaen er H5N1). For hver hovedtype finnes det ulike subtyper med varierende evne til å infisere og gi sykdom i pattedyr og fugler. Både spanskesyken og den til nå langt mildere svineinfluenzapandemien skyldes H1N1 varianter. Et tredje membranprotein M2 er en ionekanal som er viktig under fusjonering av virusmembranen og cellemembranen. Dette er angrepspunktet for medikamenter som amantadine og rimantadine.

Influenzavirusets virulente og patogene egenskaper har direkte sammenheng med hvilke celler det klarer å infisere. For å infisere en celle må HA binde seg til og fusjonere virusmembranen og cellemembranen, slik at virusets arvestoff (RNA) kommer inn i cellen. Sialinsyre opptrer i to ulike posisjoner på glycoproteinene; 2,3-posisjon og 2,6-posisjon. Det viser seg at fugleinfluenzavirus har HA som særlig binder seg til sialinsyre i 2,3 posisjon og det gjør det egnet til å infisere luftveier hos fugler. Vanlig sesonginfluenza har affinitet for sialinsyre i 2,6-posisjonsom er den dominerende sialinsyrevarianten i øvre luftveier hos menneske mens 2,3 sialinsyre dominerer i nedre luftveier (bronkial- og alveolærepitelet). Influenzavirus med affinitet for sialinsyre i 2,3 posisjon (f eks H5N1) kan derfor gi alvorlig lungesykdom hos mennesker men med liten evne til smitte fordi viruspartiklene i liten grad dannes i øvre luftveier. Det er holdepunkter for at spanskesykeviruset var i stand til å binde seg til begge typer sialinsyre[9]. Det er noen holdepunkter for at sialinsyre er forskjellig uttrykt i celler hos barn og voksne, men om dette betyr noe for hvilke aldersgrupper som rammes av influensa er usikkert [9].

Det har også vært foreslått at lavere temperaturer i menneskets øvre luftveier bidrar til at fugleinfluenzavirus i liten grad smitter mennesker[5]; *in vitro* -forsøk har vist at fugleinfluenzavirus ikke greier å opprettholde en infeksjon ved 32 ° C.

Det arbeides nå med å utvikle medisiner som binder seg til de ulike sialinsyre-variantene. Slik reseptorblokkade kan i fremtiden vise seg å bli et av virkemidlene for å begrense influensaspredning og behandle syke.

Virusutvikling (skift og drift) og dynamikk

Utvikling av influensavirus skjer ved to hovedformer for endringer, antigen skift og antigen drift.

Antigen drift er mutasjoner i virusets genmateriale og står således for små tilfeldige endringer. Siden arvematerialet består av RNA vil mutasjonsraten være høy og fra år til år vil det kunne gi betydelig endring i virusets patogene egenskaper. Endringene vil gjøre at enkeltindivider

ikke lenger er beskyttet mot feks et mutert H1N1 selv om man har gjennomgått en H1N1 infeksjon tidligere.

Antigen skift skyldes i første rekke reassortering av gener mellom to influensavirus som infiserer samme celle (dette minner om kjønnet formering). I den infiserte cellen oppstår derved et nytt virus hvor genmaterialet kommer fra begge de to opprinnelige virusene. Antigen skift medfører en ny sammensetning av overflateantigener, og derved dannes et virus som vårt immunforsvar har liten eller ingen immunitet mot. Dette kan skje ved at en vert, for eksempel en gris, blir smittet av to forskjellige virus, hvorav et er influensavirus fra menneske. Det nye viruset kan, etter reassortering, ende opp med et hemagglutinin og et neuramidase som er ukjent for mennesker. Viruset vil da kunne være så annerledes at det er liten eller ingen immunitet i befolkningen. Man antar at virusene bak Asiasyken og Hong Kong-syken var resultater av slike reassorteringer. [1]

Mye er ukjent om mekanismene bak utviklingen av nye influensavirus. Undersøkelser av dynamikken rundt mangfoldet hos influensavirus av typen A tyder på at det i tropene finnes områder hvor mange influensavirus opptrer samtidig både hos fugler, mennesker og andre pattedyr. I slike egne vil det fra tid til annen ved skifteller rask drift dannes nye virus som populasjonen har mindre eller ingen immunitet mot. Nye virus med høyere virulens og/eller mindre immunitet hos populasjonen vil spre seg til andre deler av verden og forårsake epidemier og pandemier.

Pandemi

En pandemi er definert som en global/verdensomspennende epidemi. En epidemi (from [Greek](#) *epi-* upon + *demos* people) er når en sykdom oppnår uventet/unormal høy insidens i et gitt område. WHO har delt utviklingen av en pandemi i 6 ulike faser. Fase 5 og 6 er definert som pandemi.

Fase 5: "The same identified virus has caused sustained community level outbreaks in two or more countries in one WHO region."

Fase 6: "In addition to the criteria defined in Phase 5, the same virus has caused sustained community level outbreaks in at least one other country in another WHO region."

Historiske pandemier

Historisk har pandemier rammet verden med ulik hyppighet og styrke. Alle de kjente influensapandemiene har vært forårsaket av influensa type A virus. Spanskesyken (1918-19/20) var av typen A/H1N1 (basesammensetningen av dette H1N1-viruset tyder på at et fuglevirus plutselig adapterte seg til pattedyr), Asiasyken (1957-58) av typen A/H2N2 og Hong Kong-syken av typen A/H3N2. Dagens svineinfluensa er av typen A/H1N1.

Den første observasjonen av en influensapandemi er fra 1510. Man antar at influensaen spredde seg fra Afrika til Europa, og store deler av Europa ble rammet[8]. Etter dette har man observert 17 pandemier, hvor spanskesyken i 1918-1919 (H1N1), Asiasyken i 1957-1958

(H2N2), Hong Kongsyken i 1969-1970 (H3N2) og sist russerinfluentaen i 1977-1978 (H1N1) kanskje er de meste kjente idag.¹

Russersyken var også navnet på pandemien i 1889-90. Dette er den første influensapandemien hvor vi har detaljerte data. Man tror denne pandemien skyldes et H2N2 virus [28]. Den spredde seg i 1889 fra Russland, via Europa til Amerika hvor den ble registrert i desember 1889. Man antar at rundt 1 million mennesker døde under denne pandemien [3].

Spanskesyken (1918-1920) ble registrert i USA og noen andre vesteuropeiske land før den ble diagnostisert i Spania. At pandemien fikk navnet spanskesyken mener man skyldes at Spania var et nøytralt land under den første verdenskrig og derfor i motsetning til andre land ikke sensurerte nyheten om influensaepidemien. Viruset bak pandemien var et fugleinfluensavirus som muterte eller reassorterte. Viruset var et spesielt virulent og dødelig influensa type A virus, av undergruppen H1N1. Man tror at overdødeligheten i Norge under spanskesyken var på omtrent 5,6 dødsfall per 1000 innbyggere [10]. Andre land i Vest-Europa, samt USA har beregnet overdødeligheten til å ligge på omtrent samme nivå. Det var store forskjeller på overdødeligheten i forskjellige deler av verden, og det var i de fattige landene den var høyest. Estimaten varierer fra 20 - 40 millioner [13] til 50 - 100 millioner døde [4,5]. Det spesielle var at pandemien hadde spesielt høy dødelighet i aldersgruppen 15 til 40 år [27]. Dette er i sterk kontrast til hva som er vanlig ved sesonginfluenta. Det står også i kontrast til senere influensapandemier som f.eks. Asiasyken (1957-58), som i mye større grad rammet eldre og personer med andre underliggende sykdommer [24].

Asiasyken (1957-58) skyldtes som nevnt et influensavirus av type A/H2N2. Man antar at det utviklet seg ved mutasjoner av influensavirus hos fugl, som ble reassortert med et humant influensavirus [11]. Viruset nådde USA i juni 1957 hvor det ble registrert om lag 70 000 dødsfall [6]. I Norge er overdødeligheten beregnet til å være ca 840 personer, som gir 0,2 dødsfall per 1000 innbyggere. Denne overdødeligheten stemmer omtrent med det man har funnet i USA, Danmark, Finland, England og Wales [10]. På verdensbasis varierer estimatene fra 1 til 4 millioner døde. WHO antar at tallet var omtrent 2 millioner. Denne pandemien rammet hovedsakelig eldre, syke og svekkede personer, men det var også enkelte unge friske som døde [24].

Hong Kong-syken (1968-69) skyldtes et influensavirus type A/H3N2. Viruset utviklet seg fra H2N2 via antigenshift [28]. Estimerer sier at pandemien førte til omtrent en million dødsfall [7,8,9], hvorav omtrent 34 000 i USA. Det finnes ingen studier som gir tall for overdødeligheten ved denne pandemien i Norge. I Oslo er det anslått av overdødeligheten var 0,1-0,2 per 1000 innbyggere [10]. Det var spesielt eldre over 65 år som ble rammet [11].

I tillegg til de tre influensapandemiene på 1900-tallet, var det også enkelte betydelige epidemier [24]. Influensaepidemien i 1947 (H1N1), er blitt beskrevet som en pseudopandemi med lav overdødelighet. Russersyken i 1977 (H1N1), i USA også kalt "red flu", som enkelte mener utviklet seg til pandemi, smittet i hovedsak personer under 25 år. Sykdomsforløpet var oftest mildt.

¹ Svartedauden (1347-1351) er kanskje den dødeligste pandemien man kjenner til. Data fra denne perioden er ikke sikre, men man tror at dødeligheten var minst 30% [2]. Svartedauden drepte ikke bare barn og gamle, men også unge voksne og middelaldrende. Man tror sykdommen skyldtes bakterien *Yersinia pestis* [2], selv om enkelte har spekulert på om pandemien skyldtes en variant av influensavirus [2].

Alvorlighetsgraden av tidligere pandemier er gjerne blitt vurdert ved overdødelighet, dvs antall døde over forventet nivået i en gitt populasjon for en gitt periode. Antall døde vil være avhengig av hvor mange som blir smittet, insidensen, og hvor mange av de smittede som dør, letaliteten. Insidensen alene sier ikke noe om hvor mange som dør. Letaliteten blir også benevnt Case fatality proportion (CFP).

Spanskesyken var den pandemien på 1900-tallet som hadde høyest overdødelighet. Studier av data fra denne pandemien viser at den høye overdødeligheten hovedsakelig skyldes høy letalitet (CFP) i større grad enn høy insidens [13]. Tall fra norske forhold viser at spanskesyken hadde en letalitet som var omtrent 10 ganger høyere enn de andre pandemiene [10]. Insidensen var på omtrent 50 % og letaliteten på 1,1 %. Til sammenligning hadde asiasyken en innsidens på 30-80% og letalitet på 0,04 – 0,11 %. Hong Kong-syken hadde en insidens på 15 – 40 % og letalitet på 0,12 – 0,31 %. Resultatet i Norge var nesten 15 000 døde under spanskesyken, til forskjell fra 1000 - 2000 som døde under Asiasyken og Hong Kong-syken.

Av de kjente influensavirus-pandemiene hadde altså spanskesyken høyest letalitet, det vil si høyest dødsrate hos dem som ble smittet. Det var også svært høy insidens under Asiasyken, men her var letaliteten lavere. Det er ikke bare insidensen og letaliteten som har variert. Under spanskesyken ble spesielt unge personer rammet hardt, og russesyken i 1977 smittet særlig den delen av befolkningen som var under 25 år.

Dødeligheten, sosiale kår, alder

Når man forsøker å forutsi utfallet av nye pandemier, er det uvisst i hvilken grad endrede samfunnsforhold og medisinske fremskritt vil gi lavere overdødelighet. Analyser av overdødelighet og inntekt under spanskesyken tyder på en viss sammenheng. Tall fra norske forhold viste en tendens til høyere dødelighet i arbeiderklassen enn i middelklassen og borgerskapet [19], samt økt dødelighet knyttet til trangboddhet. Det kan være flere årsaker til dette. Man kan tenke seg at dårlig ernæringsstatus kan gi redusert overlevelse både av den primære virale infeksjonen og en evt sekundær bakteriell pneumoni, eller at trange leiligheter medfører økt smittefare.

Ved å ta i betraktning sosiale forhold for å beregne dødeligheten av en eventuell ny "Spanskesyke" har man estimert at verdens totale overdødelighet ville bli på vel 60 millioner mennesker, hvorav 96 % ville være i u-land [12]. Dette er riktignok et meget usikkert estimat. For eksempel vet man ikke om dagens vestlige levestandard vil ha så stor betydning som beregnet. Det er også store usikkerhet knyttet til andre faktorer, eksempel hvordan store HIV-smittede befolkningsandeler i u-land vil slå ut.

Når man forsøker å forutsi dødeligheten av nye pandemier, må man dessuten ta hensyn til medisinske fremskritt som antibiotika og antivirale medikamenter. For bedre å kunne vurdere dette er det nødvendig å ha kunnskap om dødsårsakene til pandemiofrene. Hvorfor viste Asiasyken og Hong Kong-syken overdødelighet hovedsakelig hos allerede svekkede personer, (eldre, syke og immunsvekkede), mens spanskesyken særlig rammet friske personer i alderen 20-40 år med aller høyest dødelighet hos menn mellom 25-29 år? [10].

Fugleinfluensaen (H5N1) en sykdom med høy letalitet og lav smitteevne

De første tilfellene av fugleinfluensasmitte ble registrert i 2003, og per 21. september 2009 har WHO registrert 440 tilfeller hvorav 262 er døde [22]. Dette gir en CFP på om lag 60 %, som er mye høyere enn noen av influensapandemiene vi kjenner til. WHO rapporterer at inkubasjonstiden hos de registrerte tilfellene kanskje er lengre enn hos personer smittet med vanlig sesonginfluensa, som vanligvis har inkubasjonstid på 2-3 dager. Erfaring fra Hong Kong og Tyrkia viser at det utvikler seg en antibiotikaresistent pneumoni [23] ofte med multiorgansvikt, leukopeni, trombocytopeni, høye aminotransferaser og DIC. På tross av at både antiviral behandling og antibiotikabehandling er letaliteten svært høy. Dersom fugleinfluensaviruset (H5N1) skulle gjennomgå en reassortering slik at det øker smittsomheten fra menneske til menneske og derved blir i stand til å starte en ny pandemi, kan man håpe at viruset vil miste noe av sin letalitet i prosessen. Likevel vil verden kunne stå ovenfor en pandemi med stort antall smittede og døde.

Dødsårsak under spanskesyken, viral pneumoni eller sekundær bakteriell pneumoni?

Hvor mange av spanskesykens ofre som døde direkte som følge av den virale pneumonien eller på grunn av en sekundær bakteriell pneumoni, er uvisst. I USA har en gruppe forskere studert lungevev fra personer døde av spanskesyken. Hos de aller fleste fant man holdepunkter for at den umiddelbare dødsårsaken var bakteriell pneumoni forårsaket av vanlige øvre luftveisbakterier [20]. Det betyr at antibiotika vil kunne være til stor nytte ved en ny tilsvarende pandemi og at store lagre med antibiotika være viktig i forberedelser til nye pandemier.

På den annen side tyder studier av et rekonstruert spanskesykevirus på at den virale pneumonien i seg selv kan være fatal. Arbeidet med å rekonstruere viruset tok tid, men gjennombruddet kom i 1994. På en norsk misjonsstasjon i Alaska døde 72 av de 80 innbyggerne i løpet av 5 dager av spanskesyken. De ble gravlagt i jorden og har ligget i permafrost siden den tid. Fra ett av disse likene klarte man å rekonstruere viruset og å vekke det til live. Mus og aper som ble infisert med det rekonstruerte viruset utviklet en alvorlig respiratorisk infeksjon og dysregulering av immunforsvaret som førte til respirasjonssvikt og død [21]. Både sykелigheten og immunresponsen hos dyrene smittet av spanskesykeviruset varte lenger enn etter smitte av andre influensavirus.

Pandemier, spredningsmodeller og estimer

For bedre å kunne forberede seg på nye pandemier er det nyttig å studere de historiske pandemiene. Ved å bruke de historiske tallene for insidens og letalitet fra tidligere pandemier på dagens befolkningstall, kan man forsøke å få et inntrykk av hvor høy overdødeligheten og smitteraten kan bli ved nye pandemier. En norsk studie har beregnet at en ny "Spanskesyke" vil kunne smitte 45 % av Norges befolkning og føre til 29 000 dødsfall [10]. En ny "Asiasyke" vil kunne smitte 30 % - 80 % av befolkningen og forårsake 2600 dødsfall [10].

Det er gjort forsøk på å lage spredningsmodeller for utbruddene, samt å vurdere effekten av mottiltak. Estimer av nye utbrudd gitt samme virulens og dødelighet som tidligere pandemier, er gjort for å få et inntrykk av mulige konsekvenser.

Spredningsmodeller forsøker å simulere hvordan smitten sprer seg i befolkningen, ved å ta hensyn til smittsomheten til viruset i den befolkningen man ønsker å studere og informasjon

om befolkningsdynamikk som arbeid, hjem, skole og reising. Disse modellene antas å bli viktige verktøy i forsøk på å beregne hvordan man best mulig kan stoppe utviklingen av pandemier. Er influensaviruset for smittsomt til at det lar seg stoppe, kan man likevel kjøpe seg tid til å utvikle vaksiner.

Et viktige tall i beregningen av spredning av et virus er det grunnleggende reproduksjonstallet (basic reproductive number), benevnet R . R er definert som det antallet nye smittebærere en primær smittebærer genererer, gitt en mottakelig populasjon og verdien endrer seg i løpet av en pandemi [14]. R_0 er det initiale reproduksjonstallet. Ved R lavere enn 1 vil sykdommen dø ut. I praksis må verdien være noe over 1 for at smitten ikke skal kunne dø ut i startfasen ved tilfeldigheter. Verdier over 1 vil kunne føre til lokale epidemier og eventuelt pandemi.

Estimater av reproduksjonstallet fra spanskesyken varierer i tid og sted. Estimat av R_0 fra Geneve er 1,49 under den første bølgen (juli 1918) og 3,75 under den andre bølgen (okt-des 1918) [14]. Fra USA har man beregnet at de fleste R_0 verdiene fra 45 byer lå mellom 1,5 – 3,0 [13]. I Storbritannia har man beregnet R_0 -verdiene for hhv første og andre bølge til å ligge på 2 og 1,55.

Nytten av å studere de historiske R_0 -verdiene er at man kan forsøke å forutsi smittespredningen under en ny pandemi. I slike modeller kan man da også implementere forskjellige intervensjonsstrategier og se hvor effektive de er, og hvor mye som skal til for å stoppe en ny pandemi av en gitt R_0 verdi. Dette er feks gjort for Thailand. For at intervensjonsstrategiene skal virke, er det essensielt at man kommer til så tidlig så mulig. Dette vil kreve influensaovervåkning og samarbeid over landegrenser. Når det oppdages et visst antall smittebærere i et område, vil man vurdere å sette inn ulike tiltak. Det tiltaket som i modellene har vist seg å gi best effekt utover vaksine, er profylaktisk antiviral behandling av personer i sosial eller geografisk nærhet til smittede personer. Økt effekt får man om man i tillegg igangsetter tiltak som går på å hindre smittespredning ved å øke den sosiale avstand. Dette kan være stenging av skoler, arbeidsplasser, isolering av geografiske områder hvor smitten er oppdaget og generelle restriksjoner på reising. I modellen for smittespredning i Thailand har man kommet frem til at det kan være mulig å stoppe nye influensapandemier for verdier av R_0 opp til 1,8 [16]. For verdier over dette mener de at det ikke kan være mulig å stoppe spredningen, men smitteforsinkelsen som skyldes intervensjonene, vil kunne være viktig for å kjøpe seg tid til å utvikle vaksine. Andre har beregnet at det vil være mulig å stoppe spredningen av nye virus i Sørøst-Asia med R_0 på 1,6 ved hjelp av rask antiviral profylaktisk behandling alene. De mener at med flere samtidige tiltak kan det være mulig å begrense spredningen med R -verdi helt opp til opptil 2,4 [18]. Det er imidlertid verdt å bemerke at på tross av omfattende influensaovervåkning i WHO-regi ble svineinfluensautbruddet oppdaget for sent til å forhindre utvikling av pandemi.

Mottiltak

I arbeid med spredningsmodeller for smitte i USA vurderer man effekten av fire typer tiltak:

1. Måltrettet profylaktisk antiviral behandling
2. Massevaksinasjon
3. Stenging av skoler

4. Tiltak som reiserestriksjoner eller karanteneprogram.

De konkluderer med at ved influensapandemier med R_0 over 1,9 må det benyttes en kombinasjon av disse tiltakene for å kjøpe tid til å utvikle bedre vaksiner [17]. Hvis det skal være mulig å gjennomføre tiltakene, kreves det nøye forberedelser og planlegging.

Tamiflu og Relenza er de to medikamentene som er anbefalt av Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA for bruk mot svineinfluensaen (H1N1) i 2009. Medikamentene er begge neuramidase hemmere. Ved å hemme effekten av neuramidase hindres viruset å spre seg fra infiserte celler.

Hensikt med studien

Vi ønsket å undersøke Ullevåls obduksjonsmateriale fra spanskesyken med vekt på aldersfordeling av pasientene i de ulike influensabølgene som rammet Oslo i perioden juli 1918 til mars 1920. Så vidt vi kjenner til er ikke dette materialet beskrevet tidligere.

Materiale og metode

Studien omfatter en gjennomgang av obduksjonsprotokoller fra Ullevål sykehus for årene 1918-1920, dvs i tiden for spanskesyken. Antall innleggelser på Ullevål sykehus ca 10000 i 1917, 12000 i 1918, 13000 i 1919 og 12000 i 1920.

Antall obduserte i samme periode var 586 for 1917, 799 for 1918, 548 for 1919 og 556 for 1920. Antakelig var de som ble obdusert i hovedsak innlagt på Ullevål sykehus da de døde. Vi vet ikke hvor stor andel av de døde som ble obdusert, men trolig var det de fleste. Vi kan heller ikke utelukke en viss skjevhet i hvilke pasienter som ble innlagt på sykehuset og/eller ble obdusert, men dataene kan likevel gi et inntrykk av dødsårsaker fra disse årene. Med unntak av periodene med spanskesykeutbrudd, var det nærmest ingen av de obduserte som hadde diagnosen influensa. Derfor er det rimelig å anta at de fleste som fikk denne diagnosen døde av spanskesyken.

Obduksjonsprotokollene er håndskrevne bøker (se fig 1 og 2). På de første sidene er det en kortfattet oppsummering som gir informasjon om obduksjonsnummer, sykehuspost, innleggelsesnummer, navn, alder, dato for obduksjon og dødsårsak/diagnose. Deretter følger mer utfyllende obduksjonsrapporter lengre bak.

Samtlige obduksjoner ble gjennomgått og vi registrerte innleggelsesnummer, alder, kjønn, obduksjonsdato, dødsårsak (influensa som ja/nei)



Fig 1: Obduksjonsprotokoll fra Ullevål sykehus 1918

Obduksjonsnummer	Dato	Navn	Alder	Diagnose
606	7/8	Charles Fanning	45 år	Tuberkulose
607	8/8	Agnes Johansen	32 år	Influensa
608	8/8	Edvin Andersen	33 år	Influensa
609	9/8	Thomas Johansen	30 år	Influensa
610	9/8	Andreas Holthe	82 år	Pneumonia
611	10/8	Jarl Ragnar Augustinus	46 år	Influensa
612	10/8	Leone Hansen	36 år	Influensa
613	10/8	Emmanuel Paulsen	52 år	Influensa
614	10/8	Franklin Andersen	31 år	Influensa
615	10/8	Jarl Tønnes (Børst)	22 år	Influensa
616	10/8	Abraham Jensen	31 år	Influensa
617	10/8	Georg Petersen	38 år	Pneumonia
618	10/8	Olef Gundersen	1897	Influensa
619	10/8	Peter Talleiren	37 år	Influensa
620	10/8	Agnes Karlsen	23 år	Influensa
621	10/8	Leif Hansen	18 år	Influensa

Fig 2: Utsnitt av obduksjonsprotokoll fra Ullevål sykehus 1918

og encephalitis lethargica (ja/nei). Etter at informasjonen var lagt inn elektronisk, bearbeidet vi materialet slik at vi kunne fremstille ulike funn grafisk f.eks. dødsårsak i forhold til tidspunkt for obduksjon, gjennomsnittlig alder av de obduserte i forhold til når de ble obdusert og dødsårsak i forhold til alder med mer. Vi har også gått gjennom endel obduksjonsrapporter for å få et inntrykk av obduksjonsfunnene ved spanskesyken med særlig vekt på lungefunn.

For denne perioden finnes det på Ullevål sykehus ikke snitt eller blokker som gjør det mulig å verifisere lungefunnene. Det er derfor sett på noen lungesnitt fra pasienter som døde under Asiasyken i 1957-58, samt fra dagens svineinfluensa.

Eksempler fra Spanskesyken (1918)

Eksempel 1 – 23 år gammel kvinne i godt hold med feber og smerter i hele kroppen fra 20/10. Hold i h. side og hostet meget 24/10. Innlagt 25/10. Død 29/10.

Obduksjonsfunn: V. lunge fast, blodrik, 0,4 l pleuravæske. H. lunge atelektatisk, 1,5 l blakket pleuravæske med fibrinflokker.

Eksempel 2 – 39 år gammel mann. Spansk syke sommeren 1918. Innlagt 28/10 med frysninger, hodepine og hoste uten ekspektorat og hold i høyre side. Døde neste dag.

Obduksjonsfunn: Faste lunger med fibrinbelagt overflate og grårøddlig snittflate. Slimhinnene i bronkier og trakea var lett injisert.

Eksempel fra Asiasyken (1957-58)

Eksempel 1 - 51 år gammel mann som hadde vært syk med feberfrysninger, slapphet, hoste siden 19/10/1957. Oppfattet som dobbeltsidig pneumoni og ble behandlet med antibiotika. Død 3/11.

Obduksjonsfunn: Tunge (3300g), kompakte og lite luftholdige lunger med mørk rødlig snittflate (fig 3). Mikroskopi viste interstitiell pneumoni.

Eksempel 2 – 46 år gammel kvinne med hypertensjon. Innlagt 10/12 pga ulcus duodeni. 14/12 akutt feber, smerter i kroppen, temp 40 °C. Epidemi med Asiasyken på avd. Økende plager med cyanose og tiltagende dyspnø oppfattet som hjertesvikt. Fikk antibiotika, men døde under bilde av kraftig pneumoni 16/12.

Obduksjonsfunn: Tunge, blodfylte, faste lunger med nedsatt luftholdighet. Mikroskopi viste interstitiell pneumoni. (fig. 4 og 5).



Fig. 3: Asiasyken eksempel 1. Mørke tunge lunger.

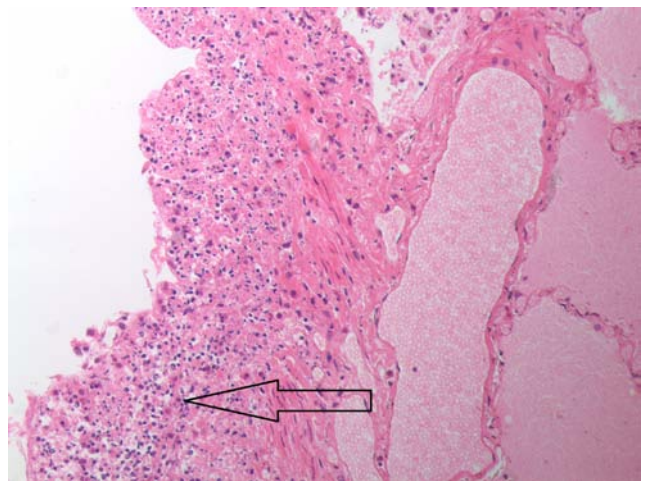
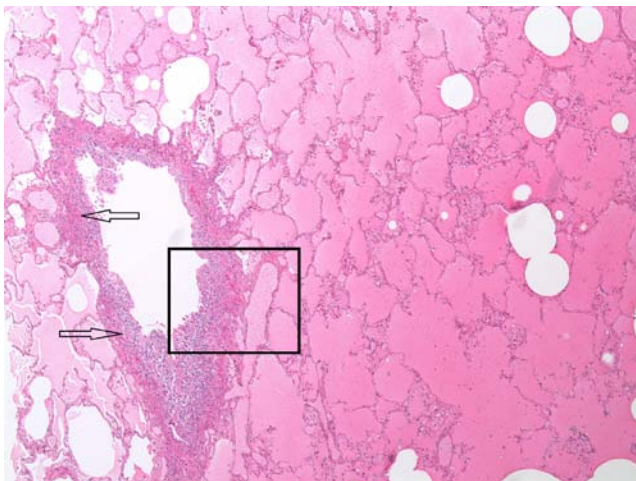


Fig. 4 og 5: Asiasyken eksempel 2. Interstitiell pneumoni med intraalveolært ødem og nekrotiserende betennelse i bronkialslimhinne (pil). (ve. obj. 4x, hø. obj. 2x).

Resultater

Av totalt 1605 obduserte pasienter i perioden fra 1918 til og med 1920, er 260 (13 %) døde av spanskesyken/influenza.

Det var 4 distinkte bølger med influensadødsfall, to i 1918, en i 1919 og en i 1920. En periode beregnes å vare fra første til siste influensaobduksjon før det følger en lengre periode (uker) uten at noen av de obduserte hadde fått diagnosen influensa.

Den første periode varte fra 13. juli til 31. juli. I løpet av denne perioden ble det obdusert 58 pasienter, hvorav 30 fikk diagnosen influensa. Influenza var altså dødsårsaken til 51 % av de obduserte under denne sommerbølgen. Gjennomsnittsalderen til de influensadøde i denne perioden lå på ca 31 år mens den for de øvrige obduserte var på i overkant av 40 år.

Den alvorlige høstbølgen varte fra 7.oktober til 20. desember. I løpet av denne tiden ble det obdusert 241 pasienter hvorav 131 hadde influensa som dødsårsak. Det tilsvarer ca 54 %. Gjennomsnittlig alder for de influensadøde var 27 år.

Den tredje perioden varte fra 15. februar til 22. april 1919. I løpet av denne ble det obdusert 137 pasienter hvorav 54 hadde influensa som dødsårsak. Det tilsvarer 39%. Gjennomsnittlig alder for de influensadøde var 34 år.

I løpet av den siste perioden, fra 26. januar til 20.mars 1920, ble det obdusert 105 pasienter hvorav 36 hadde influensa som dødsårsak. Det tilsvarer ca 34%. Gjennomsnittlig alder for de influensadøde var ca 30 år.

Encephalitis letargica ble kun beskrevet hos 4 pasienter i løpet av disse tre årene, alle disse var i løpet av eller etter den første perioden med spanskesyke.

	Sommer 1918	Høst 1918	Vinter 1919	Vinter 1920
Dato	13.07 til 31.07	07.10 til 20.12	15.02 til 22.04	26.01 til 20.03
Totalt antall obduserte i perioden	58	241	137	105
Antall med influensa som dødsårsak	30	131	54	36
Prosent med influenza som dødsårsak	51 %	54 %	39 %	34 %
Gjennomsnittsalder hos influensa- dødsfall	31 år	27 år	34 år	30 år

Tabell 1: Oversikt over dataene registrert fra obduksjonsprotokollene

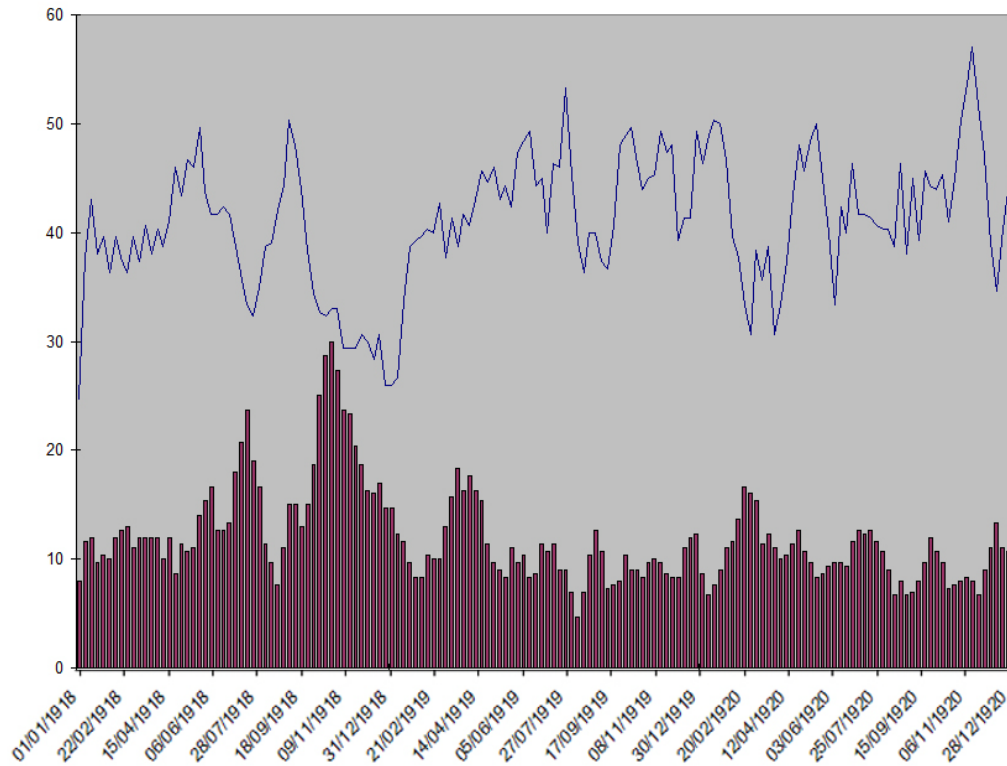


Fig. 6: Ukentlig antall obduserte (■) og aldersfordeling (—). Legg merke til sammenfall mellom økning i antall obduserte og synkende gjennomsnittsalder.

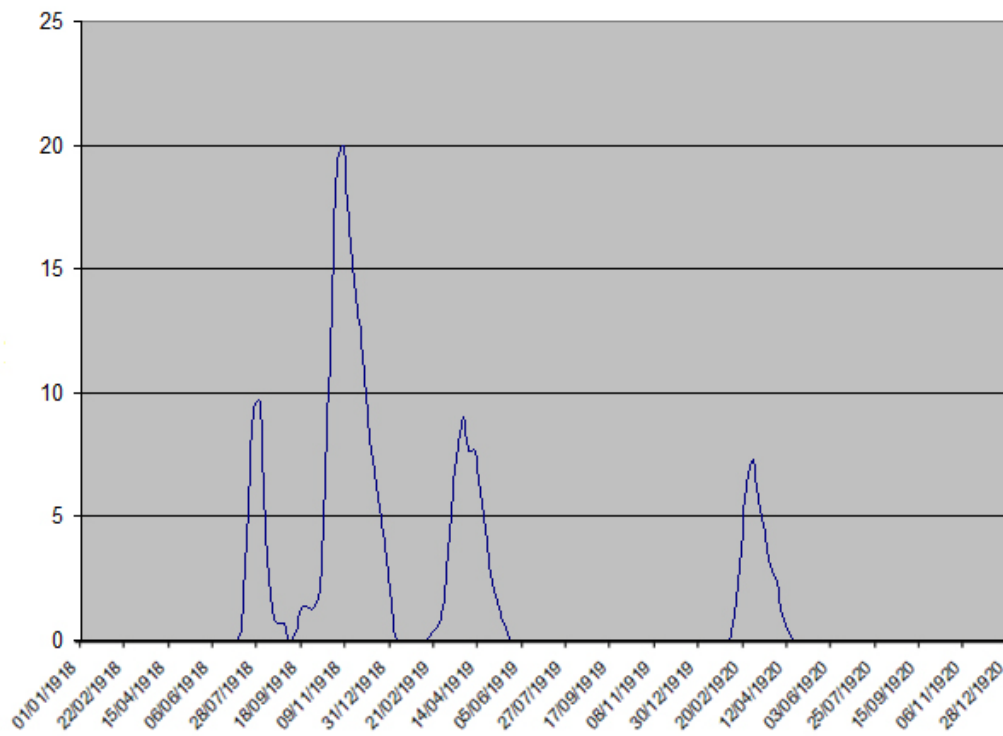


Fig 7: De fire influensabølgene illustrert ved ukentlig antall obduserte (—) influensatilfeller på Ullevål sykehus.

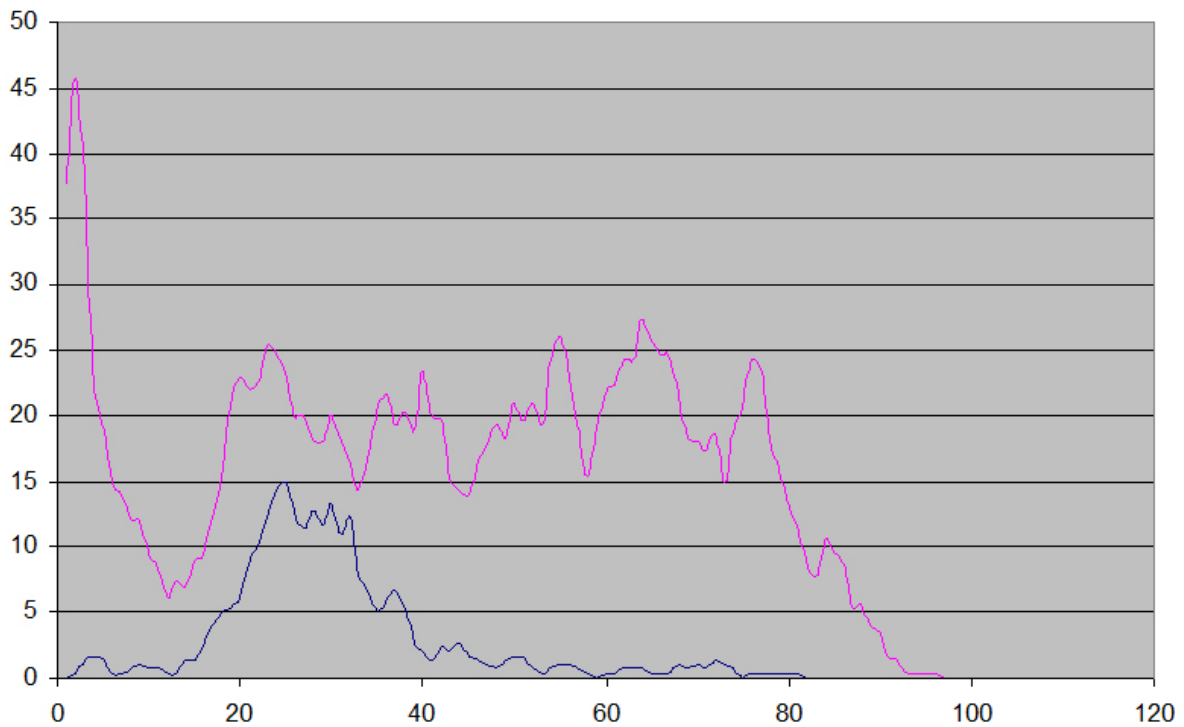


Fig. 8: Aldersfordeling på de obduserte influensapasientne (—) og de øvrige obduserte (—).

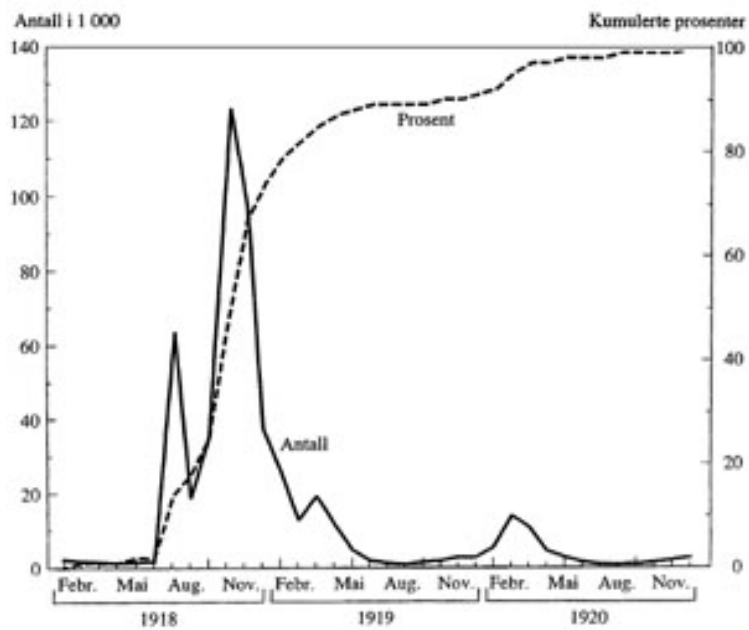


Fig. 9: Rapporterte sykdomstilfeller av influensa og lungebetennelse i Norge i perioden 1918 -1920. Figuren er hentet fra Mamelunds hovedoppgave om spanskesyken. Merk sammenfall med bølgene i figure 7.

Diskusjon

Bølgene

Resultatene viser at spanskesyken på Ullevål sykehus i perioden 1918-1919 hadde form av tre bølger. Den første bølgen, sommerbølgen, varte noen uker i juli 1918. Bølge nummer to, høstbølgen, varte fra oktober til desember 1918. Vinter bølgen, den tredje bølgen, varte fra februar til april 1919. I tillegg har vi også registrert en bølge vinteren 1920, enkelte omtaler denne som en etterepidemi, mens andre ser på den som en fjerde bølge av spanskesyken.

Man vet lite om forskjellen på viruset/ene som forårsaket de tre første bølgene i 1918-1919 og viruset som var årsaken til vinterbølgen i 1920. Forskere har rekonstruert et virus fra den andre bølgen i 1918, samt deler av fire andre virus fra spanskesyken [27].

Ut fra funnene våre var det en periode på ca to måneder både mellom første og andre bølge, og mellom andre og tredje bølge. Den første bølgen kom relativt sent til Ullevål. I USA ble de første influensadødsfallene registrert allerede våren 1918, men bølgen spredde seg ujevnt og kom mange steder først i løpet av sommeren slik våre data fra Ullevål viser. Grunnen til at den første bølgen kom senere i Norge, kan være at influensaen brukte tid på å spre seg hit. Fra litteraturen ser en at perioden mellom andre og tredje bølge har variert forskjellige steder i verden. I vårt tilfelle var den på om lag to måneder, noe som tilsvarer funn fra Storbritannia [27]. Fra andre områder hevdes det at man nesten ikke opplevde pause mellom de ulike bølgene [27].

Det er vanskelig å forklare hvorfor det under spanskesyken var tre bølger i løpet av en relativ kort periode. Utvikling av immunitet i befolkningen er sett på som årsaken til at en bølge tar slutt. Man har holdepunkter for at infeksjon under den andre bølgen gav immunitet for den tredje bølgen[27], men man har ikke tilstrekkelige data til å vurdere om infeksjon under den første bølgen gav immunitet senere [27]. Vårt eget materialet fra Ullevål (se sykehistorie i ramme over), forteller historien til en mann som var smittet under sommerbølgen og senere døde av influensa under høstbølgen. Hvis immuniteten i befolkningen var så høy at den forklarte slutten på den ene bølgen, hvordan kan man da forklare at det samme viruset kort tid senere forårsaket en ny bølge? Hvis man tenker seg at en hendelse med antigenshift skulle gi større endringer i viruset, slik at resultatet ble et nytt virus med liten eller ingen immunitet i befolkningen, er det vanskelig å forklare at bølgene traff så synkront verden over. I slike tilfeller ville man tro at det nye viruset brukte tid på å spre seg, slik som under Russersyken (1889-90). Da trengte viruset måneder på å spre seg over hele verden[27], og de ulike bølgene traff med over ett års mellomrom. Den første bølgen traff i Europa og USA i overgangen 1889-90, den andre sent på våren 1891 og den siste bølgen først tidlig på året 1892 [27]. Siden spanskesykens andre og tredje bølge traff relativt samtidig på nordlige og sørlige hemisfære, virker det lite sannsynlig at antigenshift var årsaken til endringer i viruset. Hadde viruset utviklet seg ved antigen drift, ville en forventet at det hadde gått lenger tid før viruset ble tilstrekkelig fremmed for immunforsvaret til å starte en ny bølge. Da burde tiden mellom bølgene vært lenger, og således gir heller ikke antigen drift en fullgod forklaring på de synkrone bølgene.

Virusets opprinnelse

Geografiske data viser at de tre bølgene under spanskesyken spredde seg relativt synkront i Asia, Europa og Nord-Amerika og videre at andre bølge spredde seg samtidig på begge hemisfærer [27]. Det viser seg også at spanskesyken i 1918 smittet svin omtrent samtidig som

den smittede mennesker [7]. Dette tyder på at viruset var nytt også for svin. Man leter altså etter en kilde til 1918 viruset som ikke er hverken menneske eller svin. Studier av HA og NA overflateproteiner av viruset som er rekonstruert tyder på at det stammer fra et fugleinfluensalignende virus. Samtidig er 1918 viruset ikke tilstrekkelig lik noen kjente fugleinfluensavirus man kjenner i dag. Man tror at virusene bak Asiasyken og Hong Kong syken utviklet seg ved reassortering av gensegmenter fra fugleinfluensavirus av eurasiske stammer, sammen med sirkulerende menneskeinfluensavirus av typen H1N1. Studier tyder på at 1918-viruset er opphavet til en rekke virus bak senere influensautbrudd (H1N1, H3N2, H2N2), blant disse f.eks. Asiasyken og Hong Kong-syken [27]. Det er imidlertid fortsatt mye man ikke vet: Kan det finnes områder med fuglepopulasjoner som fortsatt har det fugleinfluensaviruset som var opphavet til 1918 viruset? Kan trekkfugler spre influensa? Kan fugletrekk forårsake sykdomsbølger? Hva med andre dyr enn husdyr, kan for eksempel reptiler spre smitte?

Det foregår arbeid med å gjenskape de originale virusene som florerte i befolkningen under spanskesyken, og dette kan gi svar på likhet mellom spanskesykeviruset og andre kjente virus. Til nå er viruset fra den andre bølgen av spanskesyken, samt deler av fire andre virus som sirkulerte i denne perioden, sekvensert [27]. Dette har resultert i at man nå anser 1918 viruset, etter reassorteringer, for å være opphavet til flere virus som sirkulerer blant mennesker i dag, samt også til viruset som forårsaket Asiasyken og Hong Kong-syken i 1918 [28].

Høy dødelighet

1918 viruset hadde høy letalitet og høy insidens i befolkningen. Tallene fra norske forhold viser en dødelighet på 1,1 % [10], noe som var mange ganger høyere enn det som er blitt observert under senere influensapandemier. I våre tall finner vi at over halvparten av de obduserte på Ullevål sykehus under første og andre bølge døde av influensa og at den gjennomsnittlige alderen på de obduserte sank betydelig under bølgene av spanskesyken.

Antall innleggelser på Ullevål i de tre årene fra 1918-1920 lå hhv på omtrent 12000, 13000 og 12000. Antallet obduksjoner lå på hhv 799, 548 og 556. Da det er vanskelig å si noe om hvor stor andel av de døde som ble obdusert, hvem som evt ble prioritert til å gjennomgå obduksjon, hvem og hvor mange av de influensasyke som ble lagt inn på Ullevål osv er det vanskelig å estimere mer nøyaktige tall for insidensen og dødelighet ut fra våre data. Likevel er det klart at influensa var en betydelig dødsårsak, når andelen av de obduserte som døde av influensa i enkelte perioder var over 50 %. Hva kan årsaken være til den høye letaliteten? For at virus skal kunne infisere en celle må HA proteinet binde seg til overflateresptorer på vertscellen. HA-proteinet hos fugleinfluensa er annerledes enn det man finner i typiske influensavirus hos mennesker [5]. Av de kjente gensekvensene fra 1918 viruset har alle de 5 HA-sekvensene en viktig endring som gir høy bindingsaffinitet til øvre luftveier hos mennesker. En annen endring som man også tror kan være viktig for å øke virulensen hos mennesker, finner man hos 3 av de 5 HA sekvensene fra 1918. Det synes altså som om 1918 viruset var helt nytt for mennesker på den tiden. Man tror at det etter enkelte endringer tilpasset seg mennesker og hadde flere genetiske egenskaper som var viktige for patogeniteten. Fortsatt er det godt mulig at det finnes flere virusgener som er viktige for patogeniteten enn de vi kjenner til idag. I forsøk på mus har man vist at alle de kjente HA og NA sekvensene fra 1918 viruset har høy patogenitet. Studier av 1918 viruset har også vist at det skjer en oppregulering av genene involvert i apoptose, vevsskade og oksidativ skade hos forsøksdyrene [21].

Karakteristiske alderforskjeller i dødeligheten

Dataene fra Ullevål viser en klar forskjell i antall døde i forskjellige aldersgrupper. Selv om man ikke kan forutsette at andelen som ble obdusert i de forskjellige aldersgruppene er identisk, tyder funnene på en klar forskjell. Den samme karakteristiske W-formede kurven over letaliteten som sees i våre data, er også påvist av andre. 1918 viruset var mest dødelig for de aller yngste, de unge voksne og de eldste. En vanlig sesonginfluensa følger normalt en U-form, hvor dødeligheten hovedsakelig affiserer de aller yngste og de eldste, samt personer med komorbiditet og nedsatt immunforsvar uansett alder. Studier fra norske forhold har tidligere vist at det under spanskesyken var en karakteristisk overdødelighet hos personer i alderen 20-40 år [10]. Våre data bekrefter de tidligere funnene. Den gjennomsnittelige alderen på de døde er omtrent 30 år, og nesten alle de døde var mellom 15-40 år. Alderskurven fra Ullevål viser en topp på 25 år. Det er ulike teorier angående årsaken til denne spesielle økte dødeligheten hos unge voksne. Man tenker seg at årsaken til den lave dødeligheten hos personer over 35 år kan være delvis immunitet pga eksponering for et tidligere lignende influensavirus [27]. Det er imidlertid et spørsmål om en delvis immunisering ville føre til mindre risiko for å bli smittet og/eller mindre risiko for dødelig utfall. Samtidig er det vanskelig å si hvorfor spanskesyken var spesielt dødelig for unge friske personer i 20-årene. Hvis teorien med immunisering hos eldre voksne stemmer, hvorfor skulle ikke barn og unge under 20 år rammes like hardt? Kan svaret være å finne i immunsystemet? Man har fra dyreforsøk holdepunkter for at en "overreaksjon" av immunforsvaret kan ha hatt betydning for den høye dødeligheten av spanskesykeviruset [21]. Men hvorfor skulle dette ramme en spesiell aldersgruppe? Kan man tenke seg at kroppens immunforsvar først etter omlag 20 år har utviklet de egenskapene som nettopp gjør det utsatt for en slik overreaksjon? Eller at epitelcellene i luftveiene hos de forskjellige aldersgruppene viser ulike overflateegenskaper (feks sialinsyre) som kan forklare dette? Eller kan det finnes andre årsaker til at deler av befolkningen over 20 år skulle være utsatt for en uhensiktsmessig immunforsvarsreaksjon?

Selv om det foreligger relativt rikelig med historiske data om sykdomsbølger, insidens og om letalitet under spanskesyken og man har hatt anledning til å eksperimentere med rekonstruerte virus, er fortsatt de ubesvarte spørsmålene rundt spanskesyken mange.

Spanskesyken var på mange måter en spesiell influensasykdom. Den hadde en høyere letalitet enn noen annen kjent viruspandemi. Viruset hadde en merkelig evne til å komme tilbake i nye bølger bare måneder etter at forrige influensa-topp hadde gitt seg. Og den tok livet av friske, unge mennesker som normalt ikke dør av influensa.

Årsakene til at spanskesyken hadde alle disse egenskapene kjenner vi fortsatt ikke. Tilgjengelige historiske data og rekonstruert virus forteller noe, men har på langt nær svar på alle spørsmålene. Kanskje er sjansen liten for at det skal dukke opp materiale som vil gjøre det mulig å sammenligne virus fra de ulike bølgene og fra ulike geografiske områder. Vi kommer kanskje aldri helt i mål når det gjelder å forstå spanskesyken.

Verden er inne i en influensapandemi som vi ikke kjenner det videre forløpet av. Forløpig har det kun vært en sykdomsbølge, som i likhet med andre influensapandemier (f.eks. spanskesyken), kom tidligere enn den vanlige influensaseson. Helt nye data fra England og Wales kan tyde på at vi er på vei inn i en ny bølge [29].

Studier av historiske data har gitt økt forståelse av influensapandemier, men også etterlatt ubesvarte spørsmål. Kanskje kan studier av dagens pandemi bidra til å besvare noen av disse spørsmålene, særlig med tanke på influensavirusets utvikling.

Kilder

1. Robert B. Belshe, M.D. The Origins of Pandemic Influenza — Lessons from the 1918 Virus. *NEJM*;353:2209-2211.
2. E. Altschuler, Y. Kariuki. Did the 1918 flu virus cause the Black Death? *Medical Hypotheses*; 71:986-7.
3. MSN Encarta. Influenza. encarta.msn.com/encyclopedia_761557270_2/influenza.html
4. Patterson, KD; Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med*; 65:4-21.
5. Scull MA, Gillim-Ross L, Santos C, Roberts KL et al. Avian Influenza Virus Glycoproteins Restrict Virus Replication and Spread through Human Airway Epithelium at Temperatures of the Proximal Airways. 2009 May.
6. Wikipedia. Influenza A virus subtype H2N2.
en.wikipedia.org/wiki/Influenza_A_virus_subtype_H2N2
7. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses.*NEJM*; 361:279-8.
8. Youri Ghendon. Introduction to pandemic influenza through history. *European Journal of Epidemiology*; 10:451-53.
9. John M Nicholls, Anthony J Bourne, Honglin Chen, Yi Guan, and JS Malik Peiris. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. *Respiratory Research* 25 Oct 2007.
10. S Mamelund, B G Iversen. Sykelighet og dødelighet ved pandemisk influensa i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120:360-3.
11. BBC News. Asia on high alert for flu virus. news.bbc.co.uk/2/hi/americas/8019907.stm
12. Neil Ferguson. Poverty, death, and a future influenza pandemic. *Lancet*; 368:2187.
13. Christina E. Mills, James M. Robins, Marc Lipsitch. Transmissibility of 1918 pandemic influenza.*Nature*; 432:904-6.
14. G. Chowell, C.E. Ammonb, N.W. Hengartner, J.M. Hyman. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine*;24:6747-50.
15. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral use during influenza pandemic. *Emerging Infect Dis* 2005;11:1355–62.
16. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*;437:209-14.

17. Germann TC, Kadau K, Longini IM Jr, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA*;103:5935-40.
18. Ira M. Longini, Jr., Azhar Nizam, Shufu Xu. Containing Pandemic Influenza at the Source. *Science*; 309:1083–87.
19. S Mamelund. Var spanskesyken i Kristiania en sosialt nøytral sykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125:3477-81.
20. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.*;198:962-70.
21. Darwyn Kobasa, Steven M. Jones, Kyoko Shinya et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*; 445: 319-323.
22. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO.
www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_07_01/en/index.html
23. World Health Organization. Avian influenza ("bird flu").
www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html
24. Edwin D. Kilbourne. Influenza Pandemics of the 20th Century.
www.cdc.gov/ncidod/eid/vol12no01/pdfs/05-1254.pdf
25. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza: The Disease.
www.cdc.gov/flu/about/disease/index.htm
26. T. Garske, J. Legrand, C. A. Donnelly, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 2009;339:b2840
27. Jeffery K. Taubenberger, David M. Morens. 1918 Influenza: the mother of all pandemics.
www.cdc.gov/ncidod/eid/vol12no01/pdfs/05-0979.pdf
28. Maurice R. Hilleman. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*, Vol 20, 19 Aug 2002, 3068-3087.
29. BBC News. Fergus on Flu with Fergus Walsh.
www.bbc.co.uk/blogs/thereporters/ferguswalsh/